

Akzelerierte, partielle Radiotherapie der Mamma (APBI)

Rationale, Technik und Perspektiven

Die kurative adjuvante Radiotherapie der gesamten Mamma nach brusterhaltender Operation ist internationaler Konsensus und in ihrer Wertigkeit unumstritten. In den letzten Jahren wird in Anlehnung an das minimierende chirurgische Vorgehen (Tumorektomie, Sentinel-Node-Exzision) in mehreren Zentren, vor allem in den USA, nur noch eine akzelerierte Teilbrustbestrahlung durchgeführt. Internationale Phase-II-Studien prüften das Vorgehen, mehrere grössere Phase-III-Studien befinden sich in der Phase der Patientinnenaufnahme.

MIRKO NITSCH, TIMOTHY D. COLLEN, GÜNTHER GRUBER



Mirko Nitsche

Die «whole breast radiotherapy» (WBRT) wird nach radikaler Tumorektomie mit einer Standarddosis von 45 bis 50,4 Gy und einer entsprechenden täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy durchgeführt, danach folgt eine Dosisaufsättigung im Primärtumorbereich (Tumorboost) mit 10 bis 16 Gy. Das intramammäre Rezidiv wird hiermit innerhalb von zehn Jahren von 20 bis 40% auf 5 bis 10% gesenkt (1).

Voraussetzungen für die APBI

Als Grundlage für den neuen Ansatz der «accelerated partial breast irradiation» (APBI) wird postuliert, dass ein hoher Anteil der Lokalrezidive am Sitz des Primärtumors entsteht und die Radiatio des Restbrustdrüsengewebes in der verbleibenden Mamma die Entstehung eines neuen Malignoms nicht verhindern kann (2–4). Der überwiegende Anteil der ipsilateralen Tumorrezidive entsteht im selben Quadranten; die Malignome in den initial nicht befallenen Quadranten werden häufig als Zweitumoren gewertet. Es wird somit davon ausgegangen, dass es eine Patientinnenpopulation gibt, für die eine Teilbrustbestrahlung eine ausreichende Therapieoption darstellt. Aufgrund der Daten von langjährigen Verlaufskontrollen nach brusterhaltender Therapie erleiden 60 bis 80% der erkrankten Frauen kein Lokalrezidiv (5). Vorteile der APBI wurden darin gesehen, dass der zeitliche Aufwand für die Patientinnen durch die therapeutische Akzelerierung mit diesen Bestrahlungstechniken deutlich kürzer ist, und dass durch die Schonung eines grossen Volumens von gesundem Brustdrüsengewebe auch mit weniger strahlentherapieassoziierten Früh- und Spätnebenwirkungen zu rechnen ist.



Timothy D. Collen



Günther Gruber

Methoden und Einschlusskriterien

Die APBI ist keine technisch einheitliche Therapieform. Hinter diesem Begriff verbirgt sich ein Spektrum von Therapietechniken und Dosisapplikationen, die schwierig miteinander zu vergleichen sind. Die in Studien geprüften unterschiedlichen Methoden der Teilbrustbestrahlung sind:

- ▲ interstitielle Brachytherapie (interventionelle Radiotherapie)
- ▲ dreidimensionale konformale externe Photonen-Strahlentherapie
- ▲ Ballonkatheter-Technik (MammoSite®)
- ▲ intraoperative Radiotherapie mit Elektronen
- ▲ intraoperative Radiotherapie mit der IntraBeam®-Technik.

Derzeit gibt es mindestens sieben prospektiv randomisierte Studien, welche die APBI mit unterschiedlichen strahlentherapeutischen Verfahren im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung prüfen (6–12).

Übliche Einschlusskriterien der Studien für die APBI sind:

- ▲ Tumordurchmesser ≤ 3 cm
- ▲ Unifokalität
- ▲ tumorfreie Resektionsränder
- ▲ kein Paget-Karzinom, keine extensive intraduktale Komponente
- ▲ keine Infiltration der Haut oder der Pektoralisfaszie
- ▲ limitiertes DCIS (VNPI ≤ 8)
- ▲ G1/G2
- ▲ keine Lymphangiosis carcinomatosa
- ▲ Progesteron- und Östrogenrezeptor positiv
- ▲ kein pN+
- ▲ Alter ≥ 40 Jahre.

Therapietechniken und bestehende Studien

Intraoperative Radiotherapie

Unmittelbar nach der Tumorektomie inklusive Nachresektion sowie Wundrevision und der Sentinel-Lymphonodektomie (pN0) findet die intraoperative Radiotherapie (IORT) ihre Anwendung. Es werden entweder Elektronen eines Linearbeschleunigers verwendet oder Röntgenweichstrahlen (IntraBeam®-Technik, *Abbildung 1*). Die ELIOT-Studie vergleicht die konventionelle WBRT mit 50 Gy und 10 Gy Tumorbettboost mit einer intraoperativen Elektronen-Einzeit-Radiotherapie (6). Hierbei wird eine Dosis von 21 Gy mit 10 bis 30 mm Sicherheitsabstand um Narbe und Tumorbett appliziert.

Die TARGIT-Studie verwendet niederenergetische Photonen (50 kV) und strahlt mit einer Röntgen-Weichstrahl-Röhre eine Einzeitdosis von 20 Gy ein (7). Ein sphärischer Applikator wird in die Wundhöhle eingebracht und gibt seine therapeutische Dosis sphärisch ins umgebende Brustgewebe ab (*Abbildung 2*). Hier entspricht die physikalische Dosis je nach Applikatordurchmesser nur etwa 5 bis 7 Gy in 1 cm Gewebetiefe. Für die niederenergetischen Röntgenstrahlen wird aber eine höhere biologische Wirkung vorausgesetzt.

Interstitielle Brachytherapie (interventionelle Radiotherapie)

Die Brachytherapie in Multikathetertechnik als ABPI setzt eine grosse klinische Erfahrung des Therapeuten voraus. Mehrere dünne Plastikkatheter, in welche eine Iridiumquelle einführt, werden in das Tumorbett eingeführt (*Abbildung 3*). Die Dosis wird mit einem Sicherheitsabstand von 15 bis 20 mm zum Tumorbett in Afterloading-Technik (Nachladeverfahren) appliziert. Es wird entweder mit HDR (High Dose Rate) oder PDR-(Pulse-Dose-Rate-)Technik bestrahlt. Zurzeit prüft die NASBP-B-39/RTOG-0413-Studie dieses Therapieverfahren, wobei als ABPI die interstitielle Brachytherapie neben dem MammoSite®-Ballonkatheter (*Abbildung 4*) und der 3-D-konformen Radiotherapie mit einer Ganzbrustbestrahlung (Standardarm) verglichen wird (9). Die Brachytherapiedosis wird hier auf einen Abstand von 1,5 cm zum Rand des

Tumorbetts berechnet. Nur für die interstitielle Brachytherapie als bisher einziges Verfahren der APBI liegen Verlaufskontrollen von über 5 Jahren vor. Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren liegen die lokalen Kontrollraten bei 92 bis 100%.

3-D-konformale, hochenergetische externe Radiotherapie

Die 3-D-konformale externe Strahlentherapie als APBI wird in ähnlicher Weise wie die WBRT durchgeführt. Dabei wird postoperativ das Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm mit hochenergetischen Photonen eines Linearbeschleunigers bestrahlt. In der erwähnten NASBP-B-39/RTOG-0413-Studie wird

derzeit eine Gesamtdosis von 38,5 Gy in 10 Fraktionen, à 2 Fraktionen täglich, verwendet (9). Ein ähnliches Fraktionierungsschema mit identischer Gesamt- und Einzeldosis wird derzeit in der RAPID-Studie (Randomised Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation) sowie der IRMA-Studie (Innovazioni nella Radioterapia della Mamella) verwendet, die ebenfalls prospektiv und randomisiert die ABPI mit der WBRT vergleichen (10, 11). Während in der IRMA-Studie an 5 aufeinanderfolgenden Tagen die Dosis appliziert wird, behandeln die Untersucher der RAPID-Studie zweimal täglich über 5 bis 8 Tage. Im IMPORT Low Trial (Intensity Modulated and Partial Organ Trial) wird die externe, perkutane Radiotherapie mit multisegmentalen, tangentialen Einstrahlungsfeldern appliziert. Es wird in 15 Fraktionen eine Gesamtdosis von 40 Gy eingebracht, wobei die gesamte Mamma oder nur die Teilbrust entsprechend behandelt wird. Das Tumorbett ist mit Titanclips markiert. Die APBI berücksichtigt einen Sicherheitsabstand von 2,5 cm (12).



Abbildung 1: Intraoperative Elektronen-Einzeit-Radiotherapie



Abbildung 2: 50-kV-Röntgenweichstrahlung mittels IntraBeam®



Abbildung 3: Interstitielle Brachytherapie mit Multikathetertechnik

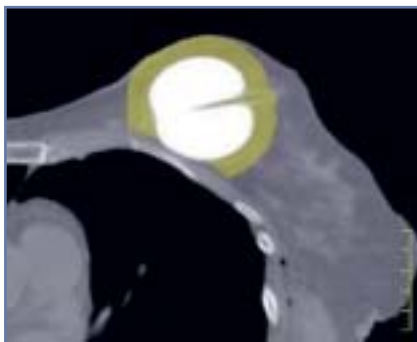


Abbildung 4: Ballonkatheter in der Resektionshöhle



Abbildung 5: Platziertes Ballonkatheter mit Konnektierungssystem

Ballonkathedertechnik

Bei der Ballonkathedertechnik wird ein mit Kochsalzlösung auffüllbarer Ballonkatheter intraoperativ in die Resektionshöhle eingeführt und angepasst (Abbildung 5). Dieser wird postoperativ zentral mit ^{192}Ir -Iridium in Afterloading-Technik beschickt. Es wird ein sphärisches Volumen in 1 cm Gewebetiefe um den Ballonkatheter behandelt. In der NASBP-B-39/RTOG-0413-Studie wird mit dieser Technik zweimal täglich eine Gesamtdosis von 34 Gy in 10 Fraktionen appliziert (9).

Diskussion

Die unterschiedlichen technischen Applikationsformen der ABPI machen diese Methoden schwer vergleichbar. Neben dieser Problematik besteht noch die offene Frage, inwieweit das ipsilaterale Lokalrezidiv tatsächlich ausschliesslich in der näheren Umgebung des Primärtumors zu erwarten ist. Mehrere prospektiv randomisierte Studien beschäftigen sich mit dem Verteilungsmuster der Lokalrezidive nach konservativer Chirurgie und berichten über eine Rezidivrate von 76 bis 90% in der Primärtumorregion (13–17). In der EORTC-«Boost»-Studie

wurden nach einem Follow-up von 10,8 Jahren 42% der Lokalrezidive ausserhalb der Primärtumorregion gefunden (18). Hier bleibt aber weiterhin eine Unklarheit, da das Lokalrezidiv unterschiedlich definiert wurde. Als Definition der Lokalisation des Rezidivs wurden entweder der Tumorquadrant, das Tumorbett, die Narbe, das Operationsgebiet oder das Boostvolumen herangezogen. Auch sind die Sicherheitsabstände zum Primärtumor unterschiedlich gross gewählt. Die Resultate der genannten Studie bleiben deshalb weiter in Diskussion.

Studien von Mastektomiepräparaten und Nachresektionsgewebe haben die Problematik des ipsilateralen Lokalrezidivs untersucht. Die Pathologen fanden in 41% respektive 11% aller Fälle Tumorzellverbände in mehr als 2 oder 4 cm Abstand zum Primärtumor (19). Dies zeigt deutlich, dass multifokal oder multizentrisch wachsende Tumorzellverbände keine Seltenheit darstellen. Weiterhin ist die Unterscheidung zwischen einem tatsächlichen ipsilateralen Rezidiv und einem neuen Mammatumor schwierig zu treffen.

In einer Ductoskopie-Studie wurde die Möglichkeit untersucht, mit einer Brustendoskopie intraoperativ die Resektionsränder festzulegen (20). Die tumorösen Läsionen in der Mamma wurden sorgsam aufgesucht und das chirurgische Vorgehen entsprechend gesteuert. Die Studie zeigte, dass alle detektierten intraluminalen Läsionen im gleichen Gangsystem waren. Dies ist umso interessanter, als gerade diese Läsionen in der vorausgegangenen Mammografie nicht angrenzend erschienen waren.

Die Zusammenschau der Studienresultate lässt vermuten, dass das eigentliche Lokalrezidiv im Bereich der Primärtumorregion entsteht und die Effektivität und Wirksamkeit der ABPI somit eine wichtige klinische Fragestellung bleibt.

Die ABPI ist vor allem attraktiv, weil sie die Behandlungszeit deutlich verkürzt. Ihre biologische Effektivität und vor allem auch die Rate eventuell chronischer Komplikationen sind derzeit jedoch noch nicht ausreichend abzuschätzen. Die strahlentherapieassoziierten Spätnebenwirkungen (wie die subkutane Fibrose mit schmerzhafter Verhärtung der Mamma) treten bei moderner 3-D-konformal ge-

planter Bestrahlung immer seltener auf. Die aktuellen Studien zur ABPI aber verwenden oftmals hohe Einzeldosen, die radiobiologisch für das Auftreten von Fibrosen prädisponieren könnten. Insgesamt ist die Ganzbrustbestrahlung heute eine sichere und nebenwirkungsarme Therapie, an der sich die verschiedenen Verfahren der ABPI messen müssen. Derzeit kann nicht beantwortet werden, ob mit den verschiedenen Verfahren zur Teilbrustbestrahlung die applizierten Dosen in ihrer biologischen Wirkung miteinander vergleichbar sind und inwieweit sie tatsächlich äquivalent zur Dosierung bei der perkutanen Ganzbrustbestrahlung sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Der Konsensus des internationalen Expertengremiums aus St. Gallen von 2009 und auch das aktuelle Consensus Statement der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) bezeichnen die APBI weiterhin als experimentelle Therapieform, die bis auf wenige Ausnahmen ausschliesslich in Studien geprüft und durchgeführt werden sollte (21, 22). Eine Anwendung der Teilbrustbestrahlung ausserhalb von Studien wird bei ipsilateralem Tumorrezidiv und bereits radiotherapeutisch vorbehandelten Brustkrebspatientinnen oder auch bei nur partiell vorbestrahlter Brust nach Radiotherapie des Morbus Hodgkin und sekundärem Mammakarzinom gesehen (21, 23). ▲

Dr. med. Mirko Nitsche*
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: mirko.nitsche@ksl.ch

Dr. med. Timothy D. Colten*
*Institut für Radio-Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

und
PD Dr. med. Günther Gruber
Institut für Radiotherapie
Klinik Hirslanden
8032 Zürich

Quellen:

1. Kreienberg R et al.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008 www.awmf-leitlinien.de
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *NEJM* 2001; 345: 1378–87.

3. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *NEJM* 2002; 347: 1233–41.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al.: Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *NEJM* 2002; 347: 1227–32.
5. Tiefenbacher U, Scheda A, Melchert F et al.: Radiotherapie bei brusterhaltender Operation. *Onkologe* 2003; 9: 1023–33.
6. Orecchia R et al.: Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast* 2003; 12: 483–90.
7. Vaidya JS et al.: Targeted intraoperative radiotherapy. *Lancet* 1999, <http://www.thelancet.com/journals/lancet/misc/protocol/99PRT-47>
8. Strnad V et al.: On behalf of the European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group: GEC-ESTRO APBI Trial: Interstitial brachytherapy alone versus external beam radiation therapy after breast conserving surgery for low risk invasive carcinoma and low-risk duct carcinoma in-situ (DCIS) of the female breast. 2006 Available from: <http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/outline.html>
9. Wolmark N et al.: On behalf of the NSABP and RTOG of the American College of radiology (ACR). NSABP Protocol B-39. RTOG Protocol 0413. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I or II breast cancer. National surgical adjuvant breast and bowel project. (NSABP). Trial Protocol March 13, 2007: 1–132.
10. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG), Canadian Institute of Health Research (CIHR), Canadian Breast Cancer Research Alliance: RAPID: Randomized trial of Accelerated Partial Breast Irradiation; 2008. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00282035>
11. Grezza G and Bertoni F et al.: Breast cancer with low risk of local recurrence: partial and accelerated radiation with three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) vs. standard radiotherapy after conserving surgery (Phase III study). Available from: http://groups.eortc.be/radio/res/irma/synopsis_trial_irma1.pdf
12. Yarnold J et al.: On behalf of the IMPORT LOW Trial Management Group: Intensity Modulated and Partial Organ radiotherapy. Randomized trial testing intensity modulated and partial organ radiotherapy following breast conserving surgery for early breast cancer. Trial Protocol, version 4. Sutton, Surrey/UK: The Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital; 2008: 1–74.
13. Veronesi U et al.: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997–1003.
14. Fisher ER et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717–24.
15. Liljegren G et al.: 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326–33.
16. Clark RM et al.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659–64.
17. Malmstrom P et al.: Breast conservation surgery with or without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1690–7.
18. Bartelink H et al.: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259–65.
19. Holland R et al.: Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979–90.
20. Dooley WC: Routine operative breast endoscopy during lumpectomy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 38–42.
21. Goldhirsch A et al.: Thresholds for therapies: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009; 20(8): 1319–29. Epub 2009 Jun 17.
22. Smith BD et al.: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(4): 987–1001.
23. Kraus-Tiefenbacher U et al.: Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer.* 2007; 14 (7): 178.